

Revisão Bibliográfica | Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

RELAÇÃO NEUTRÓFILOS/LINFÓCITOS – QUAL O SEU VALOR PROGNÓSTICO EM TUMORES DO UROTÉLIO

Ana Teresa Guimarães Abreu Ferreira da Rocha

Orientador

Dr. Daniel José de Oliveira Reis

Co-Orientador

Dr. João Roberto Lucena de Magalhães Queiroz

Porto 2017

RELAÇÃO NEUTRÓFILOS/LINFÓCITOS – QUAL O SEU VALOR PROGNÓSTICO EM TUMORES DO UROTÉLIO

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em Medicina, submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto

- Artigo de revisão bibliográfica

Autor: Ana Teresa Guimarães Abreu Ferreira da Rocha

Endereço: Praça Vasco da Gama 4060-118 Felgueiras, Portugal

Categoria: 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228, 4099-313 Porto, Portugal

Nº de Estudante: 200907008

Contacto Eletrónico: anateresagafrocha@gmail.com

Orientador: Dr. Daniel José de Oliveira Reis

Grau académico: Mestrado Integrado em Medicina

Título profissional: Interno de Formação específica em Urologia pelo Centro
Hospitalar do Porto

Afiliação: Centro Hospitalar e Universitário do Porto

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador – Dr. Daniel Reis – que me auxiliou ao longo de todas as etapas desta dissertação, por toda a atenção e dedicação, o meu muito obrigada.

Ao meu co-orientador – Dr. Queiroz – por ter sido dos professores que mais me cativou durante estes anos. Obrigada por me fazer gostar das manhãs de sexta-feira.

A este Instituto – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – que me acolheu ao longo destes anos e me proporcionou a melhor formação para o meu futuro profissional.

Aos meus avós e tio, por serem os maiores e melhores alicerces que uma família pode ter.

Aos meus pais pelos valores que sempre me incutiram, pelo apoio que sempre me deram e pelas gotas de suor que me permitiram ser o que sou hoje.

A ti, meu irmão, por teres sempre as palavras e os abraços certos. Por seres o meu maior exemplo e ponto de referência.

À Daniela, por me fazer rir e retirar de mim energia de onde eu não sabia que existia.

A ti, André, por caminhares ao meu lado. Obrigada por todo o apoio, pela força e alento para ultrapassar todas as dificuldades. Por me conheceres melhor do que me conheço a mim mesma e por nunca permitires que perdesse os meus sonhos.

Aos meus amigos – tanto do ICBAS com da ESEP – obrigada por todos os jantares, pela companhia ao longo destes anos e pelas noitadas de estudo movidas a algo que nem nós sabemos o quê. Vocês também são família!

É em quem nos acompanha que vemos o quão alto podemos subir e o quão longe podemos chegar. A todos vós, pelo apoio nesta fase tão decisiva e importante da minha vida...

Bem Hajam!

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------|----|
| RESUMO | 4 |
| ABSTRACT | 5 |
| INTRODUÇÃO..... | 6 |
| MATERIAL E MÉTODOS | 7 |
| DESENVOLVIMENTO | 8 |
| CONCLUSÃO | 32 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 33 |

LISTA DE ABREVIATURAS

BCG - Bacilo de Calmete Guérin

CB – Carcinoma da bexiga

CBMI - Carcinoma da bexiga musculo-invasivo

CBNMI - Carcinoma da bexiga não musculo-invasivo

CCT – Carcinoma de células de transição

CR – Cistectomia radical

CUA – Carcinoma do urotélio alto

HR – Hazard ratio

IC – Intervalo de confiança

NUR - Nefro-ureterectomia radical

QT - Quimioterapia

RNL – Relação neutrófilos/linfócitos

RPL – Relação plaquetas/linfócitos

RR – Risco Relativo

RTU-B – Ressecção trans-uretral da bexiga

RESUMO

Introdução: A inflamação desempenha um papel importante no desenvolvimento de carcinomas, e uma relação neutrófilos/linfócitos elevada tem sido relatada como um marcador inflamatório indicador de mau prognóstico em várias neoplasias malignas. Apesar dos resultados ainda não serem consistentes, vários estudos exploraram o seu papel em neoplasias urológicas, nomeadamente em carcinomas do urotélio.

Objetivo: Realizar uma revisão bibliográfica dos dados atualmente descritos na literatura sobre o uso específico da relação neutrófilos/linfócitos como marcador prognóstico em doentes com neoplasia do urotélio (carcinoma da bexiga e do urotélio alto) relativamente à sua malignidade, ao risco de recidiva e sobrevida.

Material e Métodos: A informação usada foi pesquisada no motor de busca Pubmed e feita em Inglês. Foram selecionados artigos originais de investigação e também artigos de revisão bibliográfica.

Discussão: Uma relação neutrófilos/linfócitos elevada foi consistentemente associada a uma menor sobrevida global em vários tumores malignos, incluindo os do trato urinário, sendo especificamente associada a doença extra-vesical e musculo-invasiva. A maioria dos estudos efetuados relatam o uso deste marcador inflamatório nos tumores que evoluem para musculo-invasivo e são submetidos a cistectomia radical e a tumores do urotélio alto submetidos a nefro-ureterectomia radical. Relativamente a carcinomas da bexiga não musculo-invasivos, há poucos dados sobre o papel prognóstico deste marcador inflamatório.

Conclusão: A relação neutrófilos/linfócitos é assim um marcador prognóstico amplamente disponível, fácil de obter, de baixo custo, mas, o seu uso clínico ainda permanece sob investigação. Os vários resultados apresentados mostram, de uma forma geral, que uma RNL elevada prediz piores resultados oncológicos. As conclusões destes estudos são limitadas devido ao pequeno tamanho da população estudada, ao facto de os dados recolhidos serem provenientes de um único centro, e falta de validação externa.

Palavras-chave: Carcinoma do urotélio, Carcinoma da bexiga, Carcinoma do urotélio alto, Relação neutrófilos/linfócitos, Valor prognóstico

ABSTRACT

Introduction: Inflammation plays an important role in the development of carcinomas, and a high neutrophil/lymphocyte ratio has been reported as an inflammatory marker indicative of poor prognosis in several tumors. Although the results are still not consistent, several studies have explored its role in urological tumors, namely urothelial carcinomas.

Objective: To review and summarize the data currently described in the literature on the specific use of neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic marker in patients with urothelial carcinoma (bladder and upper urothelial carcinoma) in relation to its malignancy, the risk of recurrence and survival.

Materials and Methods: The data used was searched on PubMed and done in English. Original investigation and bibliographic review articles were selected.

Discussion: Elevated neutrophil/lymphocyte ratio was consistently associated with decreased overall survival in several malignant tumors, including urinary tract, being specifically associated with extra-vesical and invasive disease. Most of the studies carried out report the use of this inflammatory marker in tumors that evolve to muscle-invasive disease and are submitted to radical cystectomy and in upper urothelial carcinoma undergoing radical nephro-ureterectomy. Regarding non-muscle-invasive bladder carcinomas, there is few data on the prognostic role of this inflammatory marker.

Conclusion: Neutrophil/lymphocyte ratio is a widely available, easy to obtain and low cost prognostic marker, but its clinical use remains under investigation. The results showed that high NLR predicts, overall, worse oncological outcomes. The conclusions of these studies are limited due to the small size of the study population, the fact that the data collected come from a single center, and lack of external validation

Key words: Urotelial carcinoma, Bladder carcinoma, Upper tract urothelial carcinoma, Neutrophil/lymphocyte ratio, Prognostic value

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células de transição (CCT) é a quinta forma mais comum de neoplasia maligna. Dentro deste, as suas duas formas mais comuns são o carcinoma da bexiga (CB), em 90 a 95% dos casos e o carcinoma do urotélio alto (CUA) em 5 a 10%. O CB é a neoplasia maligna do trato urinário mais prevalente, a 7ª neoplasia maligna mais prevalente nos homens e a 17ª mais prevalente nas mulheres.^(8,38); cerca de 2,7 milhões de pessoas no mundo sofrem de CB, e quase 145.000 morrem por ano.⁽¹⁾⁽³⁾ Estima-se que 60% dos CUA sejam invasivos no momento do diagnóstico, comparado com os 15-25% no CB.⁽⁸⁾ O tratamento inicial para todos os CB assim como para as recidivas dos carcinomas da bexiga não musculo-invasivos (CBNMI) é a ressecção trans-uretral de bexiga (RTU-B). Nos casos de CBNMI de alto grau o tratamento indicado é a imunoterapia com Bacilo de Calmete Guérin (BCG) intravesical; nos casos refratários à imunoterapia e nos casos de CB musculo invasivos (CBMI) a cistectomia radical (CR) está fortemente recomendada⁽¹⁰⁾ A nefro-ureterectomia radical (NUR) é o tratamento de eleição para o CUA. Apesar dos avanços nas estratégias terapêuticas, o resultado clínico a longo prazo dos pacientes submetidos a estes tratamentos não é satisfatório. Portanto, marcadores confiáveis que possam orientar a tomada de decisão clínica, classificando os pacientes, são muito necessários.⁽¹⁾

A relação entre a inflamação e o desenvolvimento e progressão dos tumores tem sido reconhecida nas últimas décadas.⁽²⁾ Como marcador de resposta inflamatória, a relação neutrófilos/linfócitos (RNL) vem sendo estudada como biomarcador útil em vários câncers, relativamente ao seu prognóstico.⁽⁵⁾⁽⁷⁾ É um marcador barato e facilmente adquirido em comparação com outros marcadores inflamatórios.⁽²⁾ Uma RNL elevada está associada a um pior prognóstico em vários carcinomas. Alguns investigadores avaliaram o seu valor prognóstico em doentes com CB e com CUA. No entanto, algumas das conclusões de tais estudos são limitadas devido ao pequeno tamanho da população do estudo, ao facto de o conjunto de dados serem unicêntricos, e à falta de validação externa.^(2,5,6,)

O objetivo principal deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica dos dados atualmente descritos na literatura sobre o uso específico da RNL como valor prognóstico em pacientes com carcinoma do urotélio, relativamente à sua malignidade, ao risco de recidiva e sobrevida. Esta revisão engloba os casos de CBMI, os de CUA e também os estudos, apesar de escassos, sobre o papel desta relação nos casos de CBNMI.

MATERIAL E MÉTODOS

A informação usada para a realização desta revisão foi obtida através de pesquisa no motor de busca Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), aplicando a seguinte query: “neutrophil-to-lymphocyte ratio” OR “neutrophil lymphocyte ratio”, combinado com palavras relacionadas com tumores urinários (“urothelial cancer”, “bladder cancer”, “transitional cell carcinoma”, “Upper tract urothelial carcinoma”) e com termos de prognóstico (“oncological outcome”, “prognostic”, “survival”).

A pesquisa foi feita em Inglês. Foram selecionados, após pesquisa até maio de 2017, artigos originais de investigação, bem como artigos de revisão bibliográfica publicados de março de 2012 a abril de 2017. Foram ainda utilizados outros artigos, por se encontrarem referenciados em artigos da pesquisa efetuada e com relevância para o tema. Os artigos foram selecionados tendo em conta o seu título e resumo. Os que suscitaram dúvidas foram lidos na íntegra para a sua aceitação ou exclusão.

DESENVOLVIMENTO

Devido ao envelhecimento global da população e a uma crescente adoção de estilos de vida menos saudáveis, o número global de tumores continua a aumentar. Os tumores urinários, incluindo carcinomas da próstata, do urotélio alto e da bexiga são tipos comuns de neoplasia maligna em todo o mundo. A sobrevida em pacientes com CCT melhorou nos últimos anos devido ao avanço científico, nomeadamente do seu tratamento, no entanto, a falta de biomarcadores de prognóstico eficazes é parcialmente responsável pelas altas taxas de mortalidade. Assim, biomarcadores eficientes e fiáveis para proporcionar informação prognóstica adicional são urgentemente necessários. ⁽⁷⁾

Como marcador de resposta inflamatória sistémica, a RNL vem sendo estudada como um biomarcador prognóstico útil em vários cancros. A principal hipótese que justifica este achado é baseada no envolvimento da inflamação com a progressão do tumor, favorecendo diferentes processos de carcinogénese. De facto, os mediadores inflamatórios podem aumentar a permeabilidade vascular, aumentando a infiltração linfática e dos vasos sanguíneos, a adesão ao endotélio e a invasão do estroma em locais já metastizados. Assim, um valor elevado da RNL reflete uma reação inflamatória aumentada, a qual, por sua vez, se correlaciona com uma diminuição da imunidade específica. Esta reflete o equilíbrio entre a imunidade inata (neutrófilos) e a adaptativa (linfócitos). ⁽⁶⁾

Uma resposta aumentada de neutrófilos e/ou supressão de linfócitos, que leva a uma RNL elevada promove a carcinogénese e inibe a resposta imunitária antitumoral. As análises ao sangue periférico antes de iniciar o tratamento ou no momento do diagnóstico podem refletir estes estados inflamatórios característicos. ⁽⁷⁾

Sendo a RNL um marcador inespecífico de inflamação sistémica, é facilmente calculada pela razão de neutrófilos para linfócitos no sangue periférico. Existe uma forte evidência em como a RNL está associada a um mau prognóstico em diferentes tipos de cancro, como são exemplo, os cancros colorretal, gástrico e do ovário. Calcular a RNL é um teste conveniente e barato que poderá fornecer informações prognósticas adequadas para os pacientes no tratamento de tumores da bexiga e do urotélio alto. ⁽⁷⁾

Globalmente, e apesar de algumas limitações, todos os estudos revistos mostraram que uma RNL elevada realmente prevê piores resultados clínicos.

De seguida serão apresentadas tabelas com as principais características dos estudos revistos assim como da população em estudo e também com os principais

Relação neutrófilos/linfócitos – Qual o seu valor prognóstico em tumores do urotélio

resultados e conclusões tiradas desses mesmos estudos. Estas tabelas serão divididas nos três grandes grupos em revisão: CBNMI, CBMI e CUA. É de salientar que a apresentação dos resultados difere entre os estudos, por estes não seguirem nenhum método padrão para apresentar os seus resultados.

❖ **Carcinoma da bexiga não musculo-invasivo**

Até à data, poucos estudos avaliaram a associação entre a RNL e o prognóstico nos CBNMI, inicialmente tratados com RTU-B. De facto, os casos mais estudados focam-se em pacientes com CBMI submetidos a CR.

O estudo de Mano *et al* avaliou a RNL pré-operatória em 107 pacientes inicialmente diagnosticados com CBNMI após RTU-B. Numa análise multivariada, este estudo encontrou uma associação entre uma RNL elevada com o estadio avançado do tumor (pT1) e com o género masculino.⁽³⁾ Um valor $RNL > 2,41$ foi significativamente ($p=0,004$) associada a progressão da doença e uma $RNL > 2,43$ está associada a recidiva da doença ($p=0,016$). Neste contexto, a RNL foi considerada um preditor significativo da progressão e recidiva da doença. Estes achados sugerem que a RNL pré-operatória pode potencialmente servir como um marcador prognóstico em pacientes com CBNMI.

Algumas observações relatadas no estudo de Favilla *et al* são consistentes com o descrito anteriormente. Foi encontrada associação entre um aumento da RNL ($RNL > 3$) e características desfavoráveis nos CBNMI, nomeadamente relacionada com a recidiva da doença ($p < 0,01$). Ao contrário do estudo anterior, este não encontrou associação entre um aumento da RNL e uma desfavorável progressão da doença. Refere também que o estadio do tumor pT1 ($p < 0,01$), o número de tumores ($p < 0,01$) e o tabagismo ativo ($p < 0,01$) são preditores independentes de recidiva do carcinoma.⁽¹⁵⁾

Kang *et al* num estudo mais recente avaliou dois marcadores de resposta inflamatória sistémica, a RNL e a relação plaquetas para linfócitos (RPL), e a sua relação com resultados oncológicos. Concluiu que ambas as relações foram associadas a piores resultados clínicos e que pacientes com RNL e RPL elevadas apresentaram maior taxa de mortalidade associada à doença. Após uma análise multivariada, verificou-se que uma $RNL > 2$ seria um fator preditor de sobrevida global (hazard ratio (HR)=1,52; 95% IC=1,19-1,95) e também de sobrevida específica de doença (HR=1,12; 95% IC=1,01-1,25), indicando assim que um aumento de uma unidade na RNL aumentaria o risco de mortalidade específica por carcinoma em 12% nos pacientes com CBNMI.⁽¹⁶⁾

Estando em estudo um possível marcador de prognóstico de uma doença (RNL), deve-se sempre ajustar aos fatores de pronóstico já conhecidos para determinar o seu efeito independente dos outros.⁽¹¹⁾

Conclui-se que, devido ao número reduzido de estudos feitos, ao tamanho limitado das amostras e às conclusões em parte contraditórias, mais estudos são necessários para validar o papel da RNL como um preditor dos diferentes resultados oncológicos no CBNMI. É de salientar que apesar do estadio dos tumores ser o mesmo nos três estudos, estes diferem quanto às variáveis usadas na análise multivariada.

Tabela nº1: CBNMI - Características dos estudos e da população

| <i>Autor (estudo)</i> | <i>Ano</i> | <i>Tipo de Estudo</i> | <i>Pacientes (M/F)</i> | <i>Média de idades</i> | <i>Estadiamento</i> | <i>Variáveis</i> | <i>Resultados avaliados</i> |
|---|-------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--|--|
| Mano et al⁽³⁾ | 2015 | Retrospectivo. Unicêntrico | 107 (91/16) | 68 | pTa (46) pT1 (61) | Idade. Género. Fumador. Estadio. Tamanho. Número de tumores | Recidiva. Progressão |
| Favilla et al⁽¹⁵⁾ | 2016 | Retrospectivo. Unicêntrico. | 178 (148/30) | 69 | pTa (138) pT1 (40) | Idade. Género. Fumador. HTA. Dislipidemia. IMC. Estadio. Tamanho | Recidiva. Progressão |
| Kang et al⁽¹⁶⁾ | 2016 | Retrospectivo. Unicêntrico. | 1551 (1302/249) | 65 | pTa (888) pT1 (597) | Idade. Género. IMC. Tipo de tumor. Número de tumores. Estadio. Tamanho. | Sobrevida. |

F= feminino **M=** masculino **HTA=** Hipertensão Arterial **IMC=** Índice Massa Corporal

Tabela nº2: CBNMI – Principais Resultados e Conclusões

| Autor (estudo) | RNL | Seguimento (meses) | Sobrevida específica de doença | Sobrevida global | SLR (3 ou 5 anos) | SLP (3 ou 5 anos) | Conclusões |
|---|---|-------------------------------|---|---------------------------------------|---|---|---|
| Mano et al⁽³⁾ | Média RNL: 2,85 Recidiva: RNL> 2,34 Progressão: RNL> 2,41 | 40 | NA | NA | 3 anos RNL>2.43 - 27% RNL<2.43 - 56% (p=0,016) | 3 anos RNL>2.41 - 61% RNL<2,41 - 84% (p=0,004) | RNL é um preditor significativo de progressão e recidiva da doença |
| Favilla et al⁽¹⁵⁾ | Média RNL: 2,41 Recidiva: 3 Progressão: 3 | 53 | NA | NA | 5 anos RNL>3 - 49% RNL<3 - 62% (p<0,01) | 5 anos RNL>3 - 77% RNL<3 - 93% (p=0,69) | RNL prevê a recidiva da doença, mas não a progressão |
| Kang et al⁽¹⁶⁾ | RNL=2 | 52 | HR= 1,12 95% IC=1.01-1,25 | HR=1,52 95% IC=1.19-1.95 | NA | NA | RNL pode ser um marcador confiável para prever os resultados oncológicos, particularmente os resultados de mortalidade. |

NA= Não aplicável SLR= sobrevida livre de recidiva SLP= sobrevida livre de progressão HR= hazard ratio IC= intervalo de confiança

❖ Carcinoma da bexiga musculo-invasivo

Nos últimos anos, o papel prognóstico da RNL nos CBMI tem sido investigado em associação com vários resultados oncológicos, incluindo a recidiva, progressão e sobrevida pós CR. O valor de *cut-off* escolhido para definir uma RNL elevada difere nos vários estudos, variando de 2 a 3,5. Embora apenas os estudos de Demirtas *et al* e Zhang *et al* relatarem não haver associação significativa entre RNL elevada e os respectivos resultados, uma RNL elevada foi considerada, na maioria dos estudos, como um preditor independente de piores resultados oncológicos relativamente a recidiva, progressão e sobrevida.^(17,18, 26)

Gondo *et al*, sendo o primeiro a descrever esta associação no seu estudo, declarou os valores limite da RNL $<2,5$ e $\geq 2,5$ como um fator prognóstico independente em pacientes com CB tratados com CR.⁽²²⁾ Da análise multivariada concluiu que o tamanho do tumor (HR=2,506; 95% IC=1,252-5,025; $p=0,025$), hidronefrose (HR=2,132; 95% IC=1,183-3,846; $p<0,0001$), valor de hemoglobina (HR=3,717; 95% IC=2,101-6,579; $p<0,0001$) e a RNL (HR=1,946; 95% IC=1,035–3,663; $p=0,0015$) são fatores preditivos independentes de mau prognóstico.⁽¹⁷⁾ Neste estudo não foi relatado o envolvimento de gânglios linfáticos, tendo sido avaliado no estudo de Demirtas *et al*, que concluiu que a RNL não era um fator preditivo significativo em doentes com e sem envolvimento ganglionar ($p=0,420$).⁽¹⁸⁾

Krane *et al*, utilizando o mesmo valor de *cut-off* que Gondo *et al* para a RNL ($\geq 2,5$), declarou que a RNL elevada (RR:3,18; 95% IC=1,09-9,79) e hipoalbuminemia (RR:3,72; 95% IC=1,12-15,00) estão associadas a menor sobrevida, global e específica de doença, e a doença extravesical.^(4,19)

Salienta-se o estudo de Potretzke *et al*, que tendo uma abordagem diferente, não avaliou os resultados associados a uma elevada RNL mas sim se haveria associação desta relação com a evolução do estadio do tumor. Doentes em estadio $\geq pT3$ foram estatisticamente associados ($p<0,001$) a maiores valores da RNL. Neste estudo concluíram que uma RNL pré-cirúrgica elevada ($RNL>3,5$) prevê o avanço no estadio do tumor e pode identificar pacientes de alto risco que podem beneficiar de QT neoadjuvante. Deste modo, e como foi concluído também no estudo de Buisan *et al*, a RNL pode melhorar algoritmos e ajudar nas tomadas de decisão em relação à utilização de quimioterapia (QT) neoadjuvante.^(20, 24)

Kang *et al* avaliou a influência do valor da RNL, medida imediatamente após a cirurgia, nos resultados oncológicos. Semelhante aos resultados de outros estudos acima mencionados, um valor elevado da RNL pós cirurgia ($RNL>2$) também foi

fortemente associada a piores resultados clínicos ($p= 0,001$). Um aumento de uma unidade na RNL pós-cirurgia aumenta aproximadamente em 20% o risco de mortalidade durante o período de acompanhamento, independentemente da causa de morte. Foi concluído que a elevação da RNL seria um bom preditor independente de sobrevida.⁽²³⁾

Alguns estudos incluídos, principalmente os mais antigos, não controlaram explicitamente possíveis condições concomitantes que podem ter influenciado o valor da RNL, o que pode confundir a sua medição.⁽¹³⁾

Tabela nº3: CBMI - Características dos estudos e da população

| <i>Autor (estudo)</i> | <i>Ano</i> | <i>Tipo de Estudo</i> | <i>Pacientes (M/F)</i> | <i>Média de idades</i> | <i>Estadiamento</i> | <i>Variáveis</i> | <i>Resultados Avaliados</i> |
|--|-------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---|---|
| Gondo et al⁽¹⁷⁾ | 2012 | Retrospectivo. Unicêntrico | 189 (158/31) | 69 | ≤pT1 (62) pT2 (76) pT3 (38) pT4 (13) | Idade. Género. Estadio. Tamanho. Número de tumores. Hidronefrose. Análises Laboratoriais (Hb, PCR, plaquetas, neutrófilos, linfócitos). | Sobrevida |
| Demirtas et al⁽¹⁸⁾ | 2013 | Retrospectivo. Unicêntrico | 201 (175/26) | 65 | ≤pT1 (35) >pT1 (166) | Idade. Género. Estadio. QT. RT. Invasão gânglios linfáticos | Sobrevida e envolvimento ganglionar |
| Krane et al⁽¹⁹⁾ | 2013 | Retrospectivo. Unicêntrico | 68 (55/13) | 70 | ≤pT1 (10) >pT2 (58) | Idade. Género. IMC. Albumina. Creatinina. Estadio. | Sobrevida. Doença extravesical. |

Relação neutrófilos/linfócitos – Qual o seu valor prognóstico em tumores do urotélio

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|------|--|---------------|----|---|---|--|
| Potretzke et al⁽²⁰⁾ | 2013 | Retrospectivo. Unicêntrico | 102 (79/23) | 69 | pT0 (8) pTis (6) pTa (6) pT1 (11) pT2 (20) pT3 (43) pT4 (8) | Idade. Género. Estadio. Hidronefrose. Invasão linfática. Tratamentos prévios intravesicais. | Evolução do estadiamento do tumor |
| Hermanns et al⁽⁴⁾ | 2014 | Retrospectivo. Unicêntrico | 424 (325/99) | 70 | pT0 (25) pTa-pT1-pT2 (205) pT3-4 (194) | Idade. Género. Estadio. Tabagismo. Tamanho. Hidronefrose. Análises laboratoriais (Hb, PCR, plaquetas, neutrófilos, linfócitos. | Sobrevida. Recidiva |
| Viers et al⁽²¹⁾ | 2014 | Retrospectivo. Unicêntrico | 899 (723/176) | 69 | ≤pT1 (392) pT2(157) pT3 (288) pT4 (59) | Idade. Género. IMC. Invasão linfática. Estadio. Hidronefrose. Terapia adjuvante. | Recidiva. Mortalidade por carcinoma da bexiga |
| Kaynar et al⁽²²⁾ | 2014 | Retrospectivo. Multicêntrico | 99 (85/14) | 70 | NA | Idade. Género. Tamanho do tumor. Invasão tumoral. | Relação entre a idade do paciente e o tamanho do tumor com a invasão tumoral |

Relação neutrófilos/linfócitos – Qual o seu valor prognóstico em tumores do urotélio

| | | | | | | | |
|------------------------------------|------|--|---------------------------------|----|--|---|-------------------------------------|
| Kang et al⁽²³⁾ | 2015 | Retrospectivo. Unicêntrico | 385 (333/52) | 66 | ≤pT2 (246) ≥pT3 (139) | Idade. Género. IMC. Estadio. Envolvimento linfático. QT Adjuvante | Sobrevida |
| Zhang et al⁽¹⁾ | 2015 | Retrospectivo. Multicêntrico | 124 (100/24) | 65 | pT1 (15) pT2 (50) pT3 (40) pT4 (19) | Idade. Género. IMC. Tabagismo. HTA. Diabetes. Estadio. QT. RT | Sobrevida |
| Buisan et al⁽²⁴⁾ | 2016 | Retrospectivo. Unicêntrico | 75 (receberam QNA) (69/6) | NA | pT0 (19) pT1 (10) pT2 (11) p T3 (31) pT4 (4) | Idade. Género. Estadio. Histologia. Hidronefrose | Progressão sem doença. Sobrevida |

F= Feminino **M=** Masculino **HTA=** Hipertensão Arterial **IMC=** Índice Massa Corporal **Hb=** Hemoglobina **PCR=** proteína C-reactiva **QT=** Quimioterapia **RT=** Radioterapia **NA** – Não aplicável.

Tabela nº4: CB-MI - Principais Resultados e Conclusões

| Autor (estudo) | RNL | Seguimento (meses) | Sobrevida específica de doença | Sobrevida global | SLR (3 ou 5 anos) | SLP (3 ou 5 anos) | Conclusões |
|--|------------|---|--|---|------------------------------|------------------------------|--|
| Gondo et al⁽¹⁷⁾ | RNL>2.5 | 25 | RNL<2.5 (n=85) RNL>2,5(n=104) HR=1,946 ; 95% IC= 1,035-3,663 | NA | NA | NA | RNL é um fator de prognóstico independente |
| Demirtas et al⁽¹⁸⁾ | RNL>2.5 | Sem invasão de gânglios= 37,2 (+- 35,9) Invasão gânglios= 27,7 (+- 31,5) | NA | Não há uma diferença significativa entre os pacientes com uma RNL acima ou abaixo o <i>cut- off</i> (p=0,702) | NA | NA | Invasão de gânglios linfáticos e a RNL não são fatores independentes de prognóstico |
| Krane et al⁽¹⁹⁾ | RNL>2.5 | NA | Análise multivariada RR: 2,68 (IC=1,01-8,59) Média global de 25 meses (IC=95%) | Análise multivariada RR: 2,49 (IC=1,14-6,09) | NA | NA | RNL elevada está associada a menor sobrevida e a doença extravesical |

Relação neutrófilos/linfócitos – Qual o seu valor prognóstico em tumores do urotélio

| | | | | | | | |
|---|---------|----|---|--|--|----|--|
| Potretzke et al⁽²⁰⁾ | RNL>3.5 | NA | NA | NA | NA | NA | RNL pré-operatória prevê o avanço no estadio do tumor e pode identificar pacientes de alto risco que podem beneficiar de QT Neoadjuvante |
| Hermanns et al⁽⁴⁾ | RNL>3 | 59 | 5 anos RNL<3 - 64% RNL≥3 - 43% (p<0,001) HR=1,88; 95% IC=1,39-2,54 | 5 anos HR=1,67; 95% IC=1,17-2,39 | 5 anos RNL<3 - 53% RNL≥3 - 64% (p<0,001) HR=1,49; 95% IC=1,12-2 | NA | RNL>3 representa piores resultados. É um biomarcador barato para pacientes submetidos a cistectomia. |
| Viers et al⁽²¹⁾ | RNL>2.7 | 11 | 5 anos HR=1.04; p=0,01 RNL≥2.7 - 57% RNL<2,7 - 70% (p<0.001) | 5 anos HR=1.03; p=0,01 | 5 anos HR=1.04; p=0,02 Para uma RNL elevada há um risco 4% maior de recidiva | NA | RNL elevada está associada com doença localmente avançada |

Relação neutrófilos/linfócitos – Qual o seu valor prognóstico em tumores do urotélio

| | | | | | | | |
|------------------------------------|--------------------|----|---|---|----|--|---|
| Kaynar et al⁽²²⁾ | RNL>2.9 | NA | NA | NA | NA | NA | Correlação positiva entre a idade, tamanho e invasão tumoral com o aumento da RNL |
| Kang et al⁽²³⁾ | RNL Pós cirurgia>2 | 38 | Análise Multivariada HR= 1,23; 95% IC=1,12-1,35 | Análise Multivariada HR= 1,22; 95% IC=1,14-1,31 | NA | NA | RNL Pós-Cirurgia pode ser um biomarcador de valor para prever resultados oncológicos |
| Zhang et al⁽¹⁾ | RNL>2.1 | NA | NA | RNL não foi significativamente associada a resultados oncológicos (p=0,709) | NA | NA | RNL não está significativamente associado a resultados oncológicos |
| Buisan et al⁽²⁴⁾ | RNL>2,26 | 31 | 5 anos HR=1,27; 95% IC= 1,11-1,44 | 5 anos HR=1,12; 95% IC= 1,01-1,23 | NA | 5 anos RNL≥2,5 - 58,8% RNL<2,5 - 70.7% (p=0,274) HR=1,25; 95% IC= 1,1-1,42 | RNL pode melhorar algoritmos e ajudar nas tomadas de decisão em relação a QT Neoadjuvante |

NA= Não aplicável SLR= sobrevida livre de recidiva SLP= sobrevida livre de progressão HR= hazard ratio

❖ Carcinoma do Urotélio Alto

Nos últimos anos, o papel prognóstico da RNL também foi vigorosamente avaliado relativamente aos CUA. O limiar para determinar níveis elevados da RNL não foi uniforme, variando de 2,5 a 5.⁽²⁶⁾ No entanto, independentemente da escolha do *cut-off*, uma RNL acima deste foi consistentemente correlacionada com resultados patológicos, como recidiva e progressão e piores resultados de sobrevida.^(27, 28, 5, 29, 30)

Dalpiaz *et al* mostrou que os pacientes com uma RNL mais elevada (>2,7) têm uma menor sobrevida específica de doença e global quando submetidos a NUR ($p=0,012$ e $p=0,005$ respetivamente). O estudo foi o primeiro a avaliar o impacto da RNL pré-operatória nos CUA e propõe a sua incorporação nos métodos de avaliação de risco como um preditor independente de sobrevida.⁽²⁷⁾

O estudo de Azuma *et al* revelou que uma RNL pré-cirúrgica aumentada estava fortemente associada a um mau prognóstico em pacientes com CUA, nomeadamente piores sobrevida específica de doença ($p=0,0035$) e sobrevida livre de recidiva ($p=0,045$).⁽²⁸⁾ Uma RNL $\geq 2,5$ pode refletir a agressividade local do tumor e está fortemente associada com o estadio e grau do tumor, assim como invasão linfovascular. A RNL mostrou-se particularmente mais elevada em grupos de pacientes com doenças mais avançadas ou agressivas, com aumento do estadio do tumor e do número de lesões metastáticas.⁽²²⁾

Luo *et al* avaliou a associação entre a RNL e os resultados oncológicos, analisando 234 pacientes com CUA, e mostrou que uma elevação da RNL foi fortemente associada a piores resultados, especialmente no subgrupo de pacientes com tumores com estadio $\geq pT3$ ($p<0,001$). A maioria dos achados anteriores são consistentes com os resultados obtidos neste estudo, e do ponto de vista do custo e disponibilidade, estes concluíram que o uso da RNL poderia ser promissora na prática clínica.⁽⁵⁾ Apesar das populações em estudo apresentarem características clínicas e patológicas diferentes, é de salientar que este estudo só incluiu doentes com estadio $<pT4$ e sem metastização, em contraste com o estudo de Tanaka *et al* onde cerca de metade da população em estudo apresentavam doença avançada.⁽³⁵⁾

Neste grupo específico, é de salientar o estudo de Kim *et al*, por ser o único que afirma que a RNL não está significativamente associada a piores resultados clínicos (sobrevida específica de doença com $p=0,700$; sobrevida livre de recidiva com $p=0,656$).⁽³¹⁾

Kishimoto *et al* avaliou o uso da RNL como um biomarcador de recidiva intravesical e de invasão de gânglios linfáticos. Verificou que quando elevada, estava significativamente associada a invasão ganglionar ($p=0,036$) e a recidiva intravesical ($p=0,034$).⁽³³⁾

Do estudo mais recente desta categoria, Kang *et al* também concluiu que uma RNL aumentada pré-cirurgia estava associada a piores resultados oncológicos, nomeadamente sobrevida específica de doença e global ($p=0,006$ e $p=0,014$, respetivamente).⁽³⁶⁾ Neste estudo não foi realizada uma análise multivariada para o principal tópico em estudo (prever resultados oncológicos após QT, em pacientes após cirurgia radical)

As principais limitações relacionadas com estes estudos, são o facto de as populações em estudo serem relativamente pequenas, estarem limitados a apenas uma instituição e a falta de validação externa.^(5, 29, 30, 36)

Tabela nº5: CUA - Características dos estudos e da população

| <i>Autor (estudo)</i> | <i>Ano</i> | <i>Tipo de Estudo</i> | <i>Pacientes (M/F)</i> | <i>Média de idades</i> | <i>Estadiamento</i> | <i>Variáveis</i> | <i>Resultados avaliados</i> |
|---|-------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|
| Dalpiaz et al⁽²⁷⁾ | 2013 | Retrospectivo. Unicêntrico | 202 (122/80) | 69 | pT1 (91) pT2 (33) pT3 (70) pT4 (8) | Idade. Género. Estadio. Localização do tumor | Sobrevida |
| Azuma et al⁽²⁸⁾ | 2013 | Retrospectivo. Unicêntrico | 137 (106/31) | 69 | pTa-pT2 (79) pT3-pT4 (58) | Idade. Género. Estadio. Piúria | Recidiva e sobrevida |
| Tanaka et al⁽⁵⁾ | 2014 | Retrospectivo. Multicêntrico | 665 (493/172) | 70 | pTa-pT1 (228) pT2 (100) pT3 (311) pT4 (26) | Idade. Género. Estadio. Localização do tumor | Recidiva e sobrevida |
| Sung et al⁽²⁹⁾ | 2014 | Retrospectivo. Unicêntrico | 410 (312/98) | 64 | pTa (74) pT1 (89) pT2 (69) pT3-4 (178) | Idade. Género. Localização. Tumor prévio. Estadio. Tamanho. QT Neoadjuvante | Progressão e sobrevida |

Relação neutrófilos/linfócitos – Qual o seu valor prognóstico em tumores do urotélio

| | | | | | | | |
|--|------|-------------------------------|------------------|----|---|---|----------------------|
| Luo <i>et al</i>⁽³⁰⁾ | 2014 | Retrospectivo. Unicêntrico | 234 (102/132) | 67 | pTis (99) pT0 (58) pT1(61) pT2(48) pT3 (67) | Idade. Género. Doença Renal. Tabagismo. Localização. Tumor prévio. Estadio. Tamanho. | Sobrevida. |
| Kim <i>et al</i>⁽³¹⁾ | 2015 | Retrospectivo. Unicêntrico | 277 (218/59) | 64 | pTa (42) pTis (1) pT1 (69) pT2 (49) pT3 (112) pT4 (4) | Idade. Género. IMC. Tumor prévio. Estadio. Localização. Hidronefrose. QT. Albumina | Recidiva e sobrevida |
| Cheng <i>et al</i>⁽³²⁾ | 2015 | Retrospectivo. Unicêntrico | 195 (79/116) | 68 | pTa-pTis-pT1 (76) pT2 (45) pT3 (59) pT4 (15) | Idade. Género. Tabagismo. Hemodiálise prévia. Estadio. Localização. Anemia. QT e RT Neoadjuvante. Metástases. | Sobrevida |

Relação neutrófilos/linfócitos – Qual o seu valor prognóstico em tumores do urotélio

| | | | | | | | |
|--|------|--|--------------------|----|--|---|-----------------------|
| Kishimoto et al⁽³³⁾ | 2016 | Retrospectivo. Unicêntrico | 100 (61/39) | 73 | pTa (31) pTis (8) pT1 (14) pT2 (7) pT3 (36) pT4 (4) | Idade. Género. Localização do tumor. Multifocalidade. Estadio. | Recidiva Intravesical |
| Song et al⁽³⁴⁾ | 2016 | Retrospectivo. Unicêntrico | 140 (86/54) | 67 | pTa-2 (88) pT3-4 (52) | Idade. Género. Tabagismo. HTA. Diabetes. Localização. Estadio. Hidronefrose. | Progressão |
| Vartolomei et al⁽³⁵⁾ | 2016 | Retrospectivo. Multicêntrico | 2274 (1527/747) | 69 | pTa (497) pTis (48) pT1 (532) pT2 (441) pT3 (671) pT4 (85) | Idade. Género. Estadio. Arquitetura. Localização. Invasão Linfovascular. | Sobrevida e Recidiva |
| Kang et al⁽³⁶⁾ | 2017 | Retrospectivo. Unicêntrico | 90 (67/23) | 62 | <pT2 (10) >pT3 (80) | Idade. Género. IMC. Tumor prévio. Estadio. Localização. Hidronefrose. Invasão Linfovascular. QT Neoadjuvante. | Sobrevida |

F= Feminino M= Masculino HTA= Hipertensão Arterial QT= Quimioterapia RT= Radioterapia

Tabela nº6: CUA - Principais Resultados e Conclusões

| <i>Autor (estudo)</i> | <i>RNL</i> | <i>Seguimento (meses)</i> | <i>Sobrevida específica de doença</i> | <i>Sobrevida global</i> | <i>SLR</i> | <i>SLP</i> | <i>Conclusões</i> |
|---|------------|-------------------------------|--|--|---|------------|--|
| Dalpiaz et al⁽²⁷⁾ | RNL>2,7 | 45 | RNL≥2,7 - 62% RNL<2,7 - 84% HR=2,718 ; 95% IC=1,246-5,928 (p=0,012) | Análise Multivariada HR=2,48 ; 95% IC=1,308-4,702 (p=0,005) | NA | NA | RNL é um marcador de confiança para prever a sobrevida |
| Azuma et al⁽²⁸⁾ | RNL>2,5 | 61 | 5 anos RNL≥2,5 - 29,4% RNL<2,5 - 81,3% HR=3,06 ; 95% IC=1,44-6,83 (p=0,0035) | NA | 5 anos RNL≥2,5 - 30,4% RNL<2,5 - 74,3% HR=2,11 ; 95% IC=1,02-4,46 (p=0,045) | NA | RNL pré-cirúrgico poderá ser um biomarcador independente preditivo de resultados clínicos |
| Tanaka et al⁽⁵⁾ | RNL>3 | 28 | 5 anos RNL≥3 - 60% RNL<3 - 77,3% HR=1,47 ; 95% IC=1,03-2,11 (p=0,036) | NA | 5 anos RNL≥3 - 57% RNL<3 - 69,2% HR=1,38 ; 95% IC=1,02-1,87 (p=0,037) | NA | RNL fortemente associada a piores resultados |

Relação neutrófilos/linfócitos – Qual o seu valor prognóstico em tumores do urotélio

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|---------|----|--|---|---|--|--|
| Sung et al⁽²⁹⁾ | RNL>2,5 | 40 | 5 anos RNL≥2,5 - 70% RNL<2,5 - 88% (p<0,001) | 5 anos RNL≥2,5 - 62% RNL<2,5 - 82% (p=0,001) | NA | 5 anos RNL≥2,5 - 59,4% RNL<2,5 - 76,1% (p<0,001) | RNL poderá ser uma ferramenta útil para avaliar resultados |
| Luo et al⁽³⁰⁾ | RNL>3 | 41 | 5 anos RNL≥3 - 61,5% RNL<3 - 85,4% (p<0,001) | NA | NA | NA | RNL fortemente associada a piores resultados principalmente em estádios ≥pT3 |
| Kim et al⁽³¹⁾ | RNL>5 | 57 | 5 anos Análise Univariada HR=1,179 ; 95% IC=0,511-2,718 (p=0,700) | NA | 5 anos Análise Univariada HR=1,209 ; 95% IC=0,525-2,784 (p=0,656) | NA | RNL não está significativamente associada a piores resultados |
| Cheng et al⁽³²⁾ | RNL>2,7 | 36 | Análise Multivariada HR=1,362 ; 95% IC=0,652-2,847 (p=0,411) | Análise Multivariada HR=1,611 ; 95% IC=0,890-2,916 (p=0,115) | NA | NA | RNL está associada à sobrevida |
| Kishimoto et al⁽³³⁾ | RNL>3,8 | 34 | NA | NA | Recidiva intravesical RNL<3,8 - (27,8%) RNL≥3,8 - (52,4%). HR=2,49 ; 95% IC=1,20-5,20 (p=0,015) | NA | RNL poderá ser um biomarcador útil para prever envolvimento ganglionar e recidiva intravesical (RIV) |

Relação neutrófilos/linfócitos – Qual o seu valor prognóstico em tumores do urotélio

| | | | | | | | |
|--|---------|----|--|--|---|--|---|
| Song et al⁽³⁴⁾ | RNL>2,2 | 45 | 5 anos RNL≥2,2 (54,3%) RNL<2,2 (88,2%) (p<0,001) | NA | NA | 5 anos RNL≥2,2 (55,3%) RNL<2,2 (89,9%) (p<0,001) | RNL poderá ser um preditor independente de progressão |
| Vartolomei et al⁽³⁵⁾ | RNL>2,7 | 40 | RNL≥2,7 - 81,1% RNL<2,7 - 85,8% (p=0,002) | NA | RNL≥2,7 - 74,5% RNL<2,7 - 78% (p<0,003) | NA | RNL poderá ser um biomarcador útil na tomada de decisão clínica relativamente a um tratamento radical com/sem linfadenectomia |
| Kang et al⁽³⁶⁾ | RNL>2,9 | NA | Análise Univariada HR=1,20; 95% IC= 0,59-2,42 (p=0,006) | Análise Univariada HR=1,08; 95% IC= 0,54-2,15 (p=0,014) | NA | NA | RNL prevê resultados oncológicos após quimioterapia, em pacientes após cirurgia radical. |

NA= Não aplicável SLR= sobrevida livre de recidiva SLP= sobrevida livre de progressão HR= hazard ratio

Vários estudos sugeriram que a RNL elevada poderia ser um biomarcador confiável e representar um fator prognóstico independente, nos casos de carcinoma do urotélio, para prever resultados clínicos. No entanto, o seu valor clínico permanece pouco claro. A grande maioria dos estudos examinados concluiu haver correlação entre uma RNL elevada e pior resultados oncológicos em termos de sobrevida específica e global, sobrevida livre de recidiva e sobrevida livre de progressão. Não foi ainda determinada uma definição clara dos valores de *cut-off* para a RNL, mas um valor superior a 2 parece ser apropriado para definir uma RNL elevada.⁽⁶⁾ Torna-se assim difícil interpretar e comparar diferentes estudos, quando diferentes valores de *cut-off* foram utilizados. Em estudos futuros, recomenda-se então o uso de um valor de RNL pré-estabelecido a partir da avaliação de valores que sejam aceites pelos vários estudos já realizados e publicados.⁽²⁾

Estando a avaliar um possível fator de prognóstico de uma doença, como a RNL, teremos sempre que ajustar a fatores de prognóstico já conhecidos para determinar o seu efeito independente dos outros.⁽¹¹⁾ Assim é de referir que os diferentes artigos não usaram as mesmas variáveis analisadas e que nem todos realizaram análises multivariadas por Regressão Cox, não sendo assim possível ajustar prováveis variáveis de confundimento.

Como referido nos vários estudos, estes apresentam várias limitações. Em primeiro lugar, todos os estudos encontrados e incluídos nesta revisão bibliográfica são retrospectivos limitando a análise crítica que possa ser feita. Em estudos observacionais, o viés de seleção é impossível de evitar. Em segundo lugar, a RNL pode ser afetada por diferentes condições, como são exemplo as doenças não detetadas, como infeções e doenças crónicas (diabetes, hipertensão), doenças auto-imunes (doença reumática), e também por alguma medicação, como por exemplo, anti-hipertensores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e estatinas, sendo que estas possibilidades foram tidas em conta apenas num pequeno número de estudos.⁽²⁾ Em terceiro lugar, existe uma grande variabilidade relativamente aos resultados oncológicos avaliados, tamanho da amostra e duração do seguimento. Em quarto lugar, o tamanho das amostras muitas vezes não é suficientemente numeroso para alcançar resultados substanciais em termos de resultados oncológicos.⁽⁶⁾ Sendo que as condições supracitadas podem influenciar o valor real da RNL, é de salientar que a maioria dos estudos não as controlou explicitamente. No entanto, a maioria apresentou um valor da RNL pré-cirúrgico ou antes do início de terapia sistémica. É comum que a cirurgia ou a QT sejam atrasadas no contexto de uma infeção ativa. Portanto, é improvável que a RNL tenha sido

Relação neutrófilos/linfócitos – Qual o seu valor prognóstico em tumores do urotélio

influenciada em muitos casos. Apesar disso, o efeito confundidor de condições inflamatórias concomitantes não pode ser completamente excluído.⁽¹³⁾

CONCLUSÃO

A inflamação é um passo crucial na patogénese e progressão dos tumores e a sua presença está correlacionada com uma pior sobrevida em vários carcinomas.

A RNL é um marcador inflamatório económico, facilmente reproduzível e amplamente disponível, e o seu uso pode ser útil no processo de tomada da decisão clínica. Os vários resultados apresentados mostram que uma RNL elevada prediz piores resultados oncológicos relativamente à sobrevida específica de doença, sobrevida global, recidiva e progressão. Está também relacionada com invasão linfovascular e com um estadio avançado do tumor.

Os dados atuais não são suficientes para avaliar um valor de *cut-off* para a população em geral ou para condições específicas como o CB, seja ele CBNMI ou CBMI e para o CUA. Essas observações tornam assim necessário desenvolver estudos futuros prospetivos, preferencialmente multicêntricos, com base em métodos e projetos mais rigorosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang GM, Zhu Y, Luo L, et al. Preoperative lymphocyte-monocyte and platelet-lymphocyte ratios as predictors of overall survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Tumour Biol* 2015; 36:8537-43
2. Luo Y, She D, Xiong H, Fu S. Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Predictor of Urologic Tumors. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2015. Volume 94, Número 40.
3. Mano R, Baniel J, Shoshany O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2015. Volume 33: 61-67.
4. Hermanns T, Bhindi B, Wei Y, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes in patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *British Journal of Cancer*. 2014; 111:444-51.
5. Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, et al. A Multi-Institutional Validation of the Prognostic value of the Neutrophil-to-Lymphocyte ratio for Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated with Radical Nephroureterectomy. *Annals of Surgical Oncology – Official Journal of the Society of Surgical Oncology*. 2014;21:4041-8
6. Marchioni M, Primiceri G, Ingrosso M, et al. The Clinical Use of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Urothelial Cancer: A Systematic Review. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2016
7. Wei Y, Jiang Y, Qian W. Prognostic Role of NLR in Urinary Cancers: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2014. Volume 9, Issue 3.
8. Roupêt M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2017 update. *Eur Urol* 2017.
9. Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS): 2017 update. *Eur Urol* 2017.
10. Witjes J A, Compérat E, Cowan N C, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: 2017 update. *Eur Urol* 2017.
11. Botelho F, Silva C, Crus F. Epidemiologia explicada – Análise de Sobrevivência. *Acta Urológica* 2009, 26; 4:33-38
12. Masson-Lecomte A, Rava M, Real F X, et al. Inflammatory Biomarkers and Bladder Cancer Prognosis. *European Association of Urology*. 2014. EURURO-5759

13. Templeton A J, McNamara M G, Seruga B, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014. Vol.106, Issue 6.
14. Kunath F, Krausse S F, Wullich B, et al. Bladder cancer – the neglected tumor: a descriptive analysis of publications referenced in MEDLINE and data from register clinicaltrials.gov. *BioMed Central Urology*. 2013. 13:56
15. Favilla V, Castelli T, Urzi D, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, a biomarker in non-muscle invasive bladder cancer: a single-institutional longitudinal study. *International braz j urol*. 2016; 42:685-693
16. Kang M, Jeong C W, Kwak C, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio can significantly predict mortality outcomes in patients with non-muscle invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumor. *Impact Journals*. 2016.
17. Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urology* 2012; 79:1085-91.
18. Demirtas, A, Sabur V, Akinsal EC, et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio and lymph node density be used as prognostic factors in patients undergoing radical cystectomy? *The Scientific World Journal*. 2013; 2013:703579
19. Krane L S, Richards K A, Kader A K, et al. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival and extravesical disease in patients undergoing radical cystectomy. *J Endourol* 2013; 27:1046-50
20. Potretzke A, Hillman L, Wong K, et al. NLR is predictive of upstaging at the time of radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014; 32:631-636
21. Viers BR, Boorjian SA, Frank I, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Eur Urol* 2014; 66:1157-64.
22. Kaynar M, Yildirim ME, Badem H, et al. Bladder cancer invasion predictability based on preoperative neutrophil-lymphocyte ratio. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2014; 35:6601-6605
23. Kang M, Jeong CW, Kwak C, et al. The prognostic significance of the early postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with urothelial

- carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 335-42.
24. Buisan O, Orsola A, Areal J, et al. Low Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts for Good Outcomes in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy Before Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *Clinical genitourinary cancer*. 2016
25. Can C, Baseskioglu B, Yilmaz M, et al. Pretreatment Parameters Obtained from Peripheral Blood Sample Predicts Invasiveness of Bladder Carcinoma. *Urologia internationalis*. 2012; 89:468-472
26. Kim H S, Ku J H. Systemic Inflammatory Response Based on Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Bladder Cancer. *Disease Markers*. 2016.
27. Dalpiaz O, Ehrlich GC, Mannweiler S, et al. Validation of pretreatment neutrophil e lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2014; 114:334-9.
28. Azuma T, Matayoshi Y, Odani K, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio as an independent prognostic marker for patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11:337-41
29. Sung HH, Gyun Jeon H, Jeong BC, et al. Clinical significance of prognosis using the neutrophil e lymphocyte ratio and erythrocyte sedimentation rate in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2015; 115:587-94.
30. Luo HL, Chen YT, Chuang YC, et al. Subclassification of upper urinary tract urothelial carcinoma by the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) improves prediction of oncological outcome. *BJU Int* 2014; 113:E144-9.
31. Kim M, Moon KC, Choi WS, et al. Prognostic value of systemic inflammatory responses in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2015; 33:1439-57
32. Cheng YC, Huang CN, Wu WJ, et al. The prognostic significance of inflammation-associated blood cell markers in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:343-51.
33. Kishimoto N, Takao T, Kuribayashi S, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of intravesical recurrence in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *International journal of clinical oncology*. 2016
34. Song X, Zhang GM, Ma XC, et al. Comparison of preoperative neutrophil-lymphocyte, lymphocyte-monocyte, and platelet-lymphocyte ratios in patients

- with upper urinary tract urothelial carcinoma undergoing radical nephroureterectomy. *OncoTargets and therapy*. 2016; 9:1399-1407
35. Vartolomei MD, Mathieu R, Margulis V, et al. Promising role of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients treated with radical nephroureterectomy. *World journal of urology*. 2016
36. Kang M, Jeong CW, Kwak C, et al. Prognostic role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio-based Markers During Pre- and Postadjuvant Chemotherapy in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma of Upper Urinary Tract. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2017; Vol 1, No 9
37. Marchioni M, Cindolo L, Autorino R, et al. High Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic Factor in Patients Affected by Upper Tract Urothelial cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2017, doi: 10.1016/j.clgc.2016.12.027
38. Li X, Ma X, Tang L, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in urothelial carcinoma of the upper urinary tract and bladder: a systematic review and meta-analysis. *Impact Journals*. 2017